



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 MAI 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260699

REMISE DES PIÈCES DATE 4 AVR. 2003 LIEU 99 N° D'ENREGISTREMENT 0304218 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 4 AVR. 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE SOLVAY (Société Anonyme) Direction Régionale pour la France 12, Cours Albert 1er F-75383 PARIS CEDEX 08 (France)	
Vos références pour ce dossier (facultatif) S 2003/01			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé pour la fabrication de dérivés d'acides aminés			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SOLVAY	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	Rue du Prince Albert, 33	
	Code postal et ville	1050	BRUXELLES
Pays		Belgique	
Nationalité		belge	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

Procédé pour la fabrication de dérivés d'acides aminés

La présente invention concerne un procédé pour la fabrication de dérivés d'acides aminés.

5 Certains acides aminés et leurs dérivés sont utiles dans le contexte de la fabrication de peptides utilisables comme médicaments.

Dans la recherche de principes actifs, il est souhaitable de disposer d'acides aminés contribuant à l'activité pharmacologique notamment de peptides et utilisables dans le procédé de fabrication de peptides ou analogues de peptides.

10 Le brevet US 3,891,616 décrit certains peptides biologiquement actifs contenant de l'acide 2-pyrrolidineacétique. Le dérivé N-Boc de cet acide est préparé par traitement de la L-proline naturelle avec du diazométhane.

Ce procédé connu requiert l'utilisation d'un acide aminé naturel comme produit de départ. Ce dernier est soumis à des transformations avec un réactif dangereux dans des conditions susceptibles d'impliquer un risque de
15 racémisation.

L'invention vise à remédier aux problèmes mentionnés plus haut.

L'invention concerne dès lors un procédé pour la fabrication de dérivés d'acides aminés dans lequel

- 20 (a) on soumet une amine organique dont la fonctionnalité amino est protégée ou un α -acide aminé dont la fonctionnalité amino est protégée à une réaction électrochimique de manière à former une amine activée en position α ;
- (b) on soumet l'amine activée à une réaction avec un réactif carbanionique comprenant au moins 3 atomes de carbone et comprenant un groupement insaturé de manière à former une amine insaturée comprenant un groupement
25 insaturé, l'atome du groupement insaturé le plus proche de l'azote étant séparé de l'azote par au moins 2 atomes de carbone ;
- (c) on soumet l'amine insaturée à une oxydation du groupement insaturé de manière à former un dérivé d'acide aminé.

30 Il a été trouvé, de manière surprenante, que le procédé selon l'invention permet une fabrication efficace d'une grande variété de dérivés d'acides aminés. Le groupement protecteur initial est stable dans les conditions des étapes (a) à (c) et présente une utilité particulière pour des transformations ultérieures tels qu'une séparation de racémate ou une synthèse peptidique.

Dans un premier mode de réalisation du procédé selon l'invention, on effectue la réaction de l'étape (a) en présence du réactif carbanionique comprenant au moins 3 atomes de carbone et un groupement insaturé de manière à former directement une amine insaturée comprenant le groupement insaturé.

5 Dans ce mode de réalisation, des allyltrialkylsilanes, en particulier l'allyltriméthylsilane sont préférés à titre de réactif carbanionique. De bons résultats sont obtenus en l'absence de catalyseur de substitution.

Dans un deuxième mode de réalisation du procédé selon l'invention, l'amine activée est obtenue par réaction électrochimique en présence d'un
10 nucléophile de manière à former une amine substituée en position α par le substituant nucléophile à titre d'amine activée et l'étape (b) est effectuée de préférence en présence d'un catalyseur de substitution. Le nucléophile est souvent choisi parmi un alcool et un acide carboxylique. De préférence, il est choisi parmi le méthanol et l'acide acétique. Le méthanol est plus
15 particulièrement préféré.

Dans ce mode de réalisation, on met souvent en œuvre un acide de Lewis à titre de catalyseur de substitution. Le catalyseur de substitution est de préférence un composé de titane ou de bore. Le tétrachlorure de titane et l'étherate de trifluorure de bore sont particulièrement préférés.

20 Dans le procédé selon l'invention, l'étape (a) peut être effectuée dans une cellule compartimentée ou non compartimentée. Les électrodes mises en œuvre dans l'étape (a) doivent être résistants par rapport aux conditions de la réaction électrochimique. Des matériaux appropriés sont choisis en particulier parmi des métaux, des oxydes de métal et le graphite. Des
25 métaux particulièrement appropriés, sont choisis parmi l'acier, le fer ou le titane et en particulier parmi les métaux du groupe de platine et leurs oxydes, ou des électrodes revêtues de ces derniers matériaux. Le platine ou le rhodium est préféré. Une électrode comprenant du platine est particulièrement appropriée.

La distance entre les électrodes est généralement d'au moins 0,2 mm.
30 Souvent cette distance est d'au moins 0,5 mm. De préférence, elle est d'au moins 1 mm. La distance entre les électrodes est généralement d'au plus 20 mm. Souvent cette distance est d'au plus 10 mm. De préférence, elle est d'au plus 5 mm.

Dans le procédé selon l'invention, l'étape (a) est généralement effectuée à
35 une densité de courant supérieure ou égale à 0,1 A/dm². Souvent la densité de courant est supérieure ou égale à 1 A/dm². De préférence elle est supérieure ou

(a) on produit selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 8 un dérivé d'acide aminé racémique;

(b) on sépare les énantiomères du dérivé d'acide aminé racémique.

Dans ce procédé, la séparation des énantiomères peut être effectuée, par exemple, par réaction enzymatique. Des enzymes appropriés sont choisis par exemple parmi les oxydoréductases, les transférases, les hydrolases, les lyases, les isomérases et les ligases. La réaction enzymatique avec une pénicilline ou une lipase est préférée.

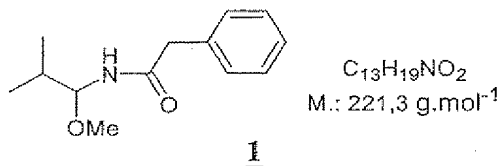
De manière plus particulièrement préférée, le procédé selon l'invention s'applique à l'obtention d'un dérivé de β -acide aminé en particulier un dérivé de β -acide aminé énantiopur. Le procédé selon l'invention peut également être mis en œuvre pour l'obtention d'autres acides aminés présentant une distance plus importante entre le groupement amino et le groupement carboxyle, tels que des γ , δ ou ϵ -acides aminés. Le procédé selon l'invention convient pour l'obtention d'acides aminés cycliques ou acycliques le groupement amino pouvant être présent au sein d'un hétérocycle.

Des exemples spécifiques d'acides aminés pouvant être obtenus selon le procédé selon l'invention sont choisis, par exemple, parmi la β -homovaline, la β -homophénylalanine, la ϵ -trifluoroacétyl- β -homolysine, la β -homolysine, l'acide- β -homosérique, la- β -homoproline, l'acide pyrrolidine-2-acétique et l'acide 2-pipéridineacétique.

Les exemples ci-après entendent illustrer l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1

1.1. Synthèse de *N*-(1-méthoxy-2-méthyl-prop-1-yl)-2-phényl-acétamide



À une solution de 20 g de valine *N*-phénylacétylée (85 mmol, 1 équiv.) dans 80 ml de méthanol, on a ajouté 1,81 ml de triéthylamine (13 mmol, 0,15 équiv.). Le mélange a été refroidi vers 5°C par une circulation d'eau glacée au niveau de l'électrode. On a appliqué ensuite un courant de 2,8 A pour une tension de ± 10 V pendant le temps correspondant à deux faradays, puis un courant de 1,4 A pendant le temps correspondant à 0,2 faraday. La réaction a été

suivie par HPLC. Après concentration à l'évaporateur rotatif le résidu a été dilué dans 150 ml de dichlorométhane, et la solution a été lavée avec 150 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%. La phase aqueuse a été extraite deux fois avec 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques ont été
 5 réunies, lavées avec 150 ml de saumure et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. La recristallisation du produit brut, de couleur marron, dans un mélange équimolaire acétate d'éthyle/ isooctane a donné 17,5 g d'un solide blanc correspondant au produit attendu (rdt chimique : 93% ; rdt électrique : 91%).

10 $T_f = 82^\circ\text{C}$.

RMN ^{13}C :

δ (CDCl_3) 171,4 (s, CO), 134,6 (s, $\text{C}_{\text{aromatique}}$), 129,2 (s, $\text{CH}_{\text{aromatique}}$), 129,0 (s, $\text{CH}_{\text{aromatique}}$), 127,4 (s, $\text{C}_{\text{aromatique para}}$), 85,1 (s, CHOMe), 55,8 (s, OCH_3), 43,9 (s, NHCOCH_2Ph), 32,8 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 17,5 & 16,9 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

15 RMN ^1H :

δ (DMSO) 8,19 (d, $^3J_{\text{H-H}}=9,4$ Hz, 1H, NH), 7,3-7,1 (m, 5H aromatiques), 4,62 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=9,4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}}=6,8$ Hz, 1H, CHOMe), 3,49 (s, 2H, NHCOCH_2Ph), 3,11 (s, 3H, OCH_3), 1,74 (dq, $^3J_{\text{H-H}}=6,8$ Hz, $^3J_{\text{H-H}}=6,7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0,85 & 0,80 (2d, $^3J_{\text{H-H}}=6,7$ Hz, $^3J_{\text{H-H}}=6,8$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

20 Spectrométrie de masse :

M/Z (ESI): 465 ($(2M+\text{Na})^+$), 379 ($(2M-2\text{MeOH}+\text{H})^+$), 244 ($(M+\text{Na})^+$).

M/Z (EI): 206 (2%) ($(M-\text{Me})^+$), 189 (3%) ($(M-\text{HOMe})^+$), 178 (30%) ($(M-\text{C}_3\text{H}_7)^+$), 136 (2%), 91 (37%) ($(\text{C}_7\text{H}_7)^+$), 87 (63%) ($(M-\text{NHCOCH}_2\text{Ph})^+$), 72 (20%), 65 (15%), 60 (100%), 55 (19%).

25 I.R. : (KBr) 3276 (ν_{NH}), 1651 ($\nu_{\text{CO}_{\text{amide}}}$).

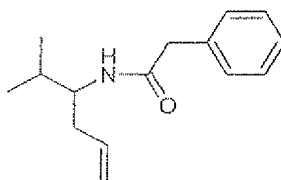
Analyse élémentaire :

Calculé : C 70,56% ; H 8,65% ; N 6,33%

Mesuré : C 70,42% ; H 8,67% ; N 6,32%.

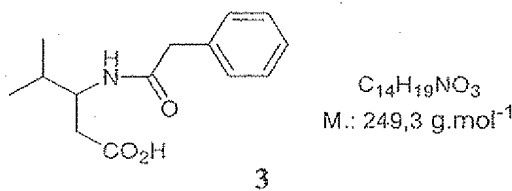
1.2. Synthèse de 2-Méthyl-3-phénylacétamido-hex-5-ène

30



$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$
 M.: 231,3 g.mol $^{-1}$

1.3. Synthèse de Acide 4-méthyl-3-phénylacétamido-pentanoïque



5 À une solution de 2 g d'amide 2 (8,7 mmol, 1 équiv.) dans 10 ml d'un mélange dichlorométhane-méthanol (3/2) refroidi vers -70°C avec un bain carboglace-acétone, on a fait passer un courant d'ozone par l'intermédiaire d'un ozoniseur. La réaction a été suivie par CCM. Après trois heures à -70°C, la solution a été dégazée, puis évaporée à froid à l'évaporateur rotatif pour donner une huile jaune. 5,6 ml d'acide formique et 2,8 ml d'eau oxygénée ont alors été ajoutés et le mélange a été porté à reflux pendant trente minutes. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le solvant a d'abord été évaporé à 60°C sous vide. Le résidu a ensuite été recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle/isooctane pour donner 2,1 g de cristaux correspondant au produit attendu (rdt : 95%).

F = 131°C.

RMN ¹³C :

8 (CDCl₃) 175,8 (s, COOH), 171,9 (s, NHCOCH₂Ph), 134,4 (s, C_{aromatique}), 129,3 (s, CH_{aromatique}), 128,9 (s, CH_{aromatique}), 127,3 (s, C_{aromatique para}), 51,7 (s, CHNH), 43,4 (s, NHCOCH₂Ph), 36,3 (s, CH₂COOH), 31,2 (s, (CH₃)₂CH), 19,1 & 18,4 (2s, (CH₃)₂CH).

RMN ¹H :

8 (CDCl₃) 7,35-7,22 (m, 5H_{aromatiques}), 6,18 (d, ³J_{H-H}=9,3 Hz, 1H, NH), 4,03 (m, 1H, CHNH), 3,61 (s, 2H, NHCOCH₂Ph), 2,53 & 2,44 (2dd, ³J_{H-H}=5,1 Hz, ³J_{H-H}=6,2 Hz, ³J_{H-H}=15,8 Hz, 2H, CH₂COOH), 1,74 (dt, ³J_{H-H}=6,9 Hz, ³J_{H-H}=8,2 Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 0,86 & 0,79 (2d, ³J_{H-H}=6,9 Hz, ³J_{H-H}=6,8 Hz, 6H, (CH₃)₂CH).

Spectrométrie de masse :

M/Z : (ICP/NH₃) 250 ((M+H)⁺), 267 ((M+NH₄)⁺).

30 M/Z (EI): 249 (5%) ((M)⁺), 206 (14%) ((M-C₃H₅)⁺), 190 (17%), 158 (9%) ((M-CH₂Ph)⁺), 140 (5%), 136 (18%), 116 (6%), 97 (10%), 91 (100%) ((C₇H₇)⁺), 88 (87%), 73 (23%), 69 (35%), 65 (31%), 55 (15%), 41 (19%).

I.R. : (nujol) 3500-2500 (νOH), 3200 (νNH), 1700 (νCO_{acide}), 1632 (νCO_{amide}).

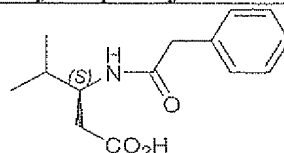
I.R. : (KBr) 3300-2000 ($\nu\text{OH}_{\text{acide}}$), 3000-2000 (νNH), 1625 (νNH_2), 1556 ($\nu\text{COO}^-_{\text{carboxylate}}$), 1399 ($\nu\text{COO}^-_{\text{carboxylate}}$).

Analyse élémentaire :

Calculé : C 54,94% ; H 9,99% ; N 10,68%

Mesuré : C 54,79% ; H 10,02% ; N 10,78%.

Acide (3*S*)-4-méthyl-3-phénylacétamido-pentanoïque



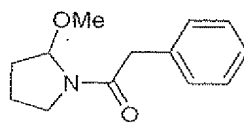
$$[\alpha]_D^{20} = +25 \text{ (c = 1,1 ; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Les excès énantiomériques de l'acide 4-méthyl-3-phénylacétamido-pentanoïque ont été mesurés sur le composé amidifié avec la (*R*)-Naphtyléthylamine par HPLC. L'excès énantiomérique était supérieur à 99%

Conditions d'élution : colonne Macherey-Nagel Nucléosil 50-5 ; phase mobile : Hexane/AcOEt : 2/3. Flux : 2mL/min. ; détection $\lambda=265$ nm
 $t_R=7,3$ min. pour le (*S,R*), 15,6 min. pour le (*R,R*).

Exemple 2

2.1. Synthèse de 2-méthoxy-1-phénylacétylpyrrolidine



$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$
 M.: 219,3 g.mol⁻¹

5

À une solution de 22 g de pyrrolidine *N*-phénylacétylée (116 mmol, 1 équiv.) dans 60 ml de méthanol, on a ajouté 0,5 g de tétrafluoroborate de tétrabutylammonium, pour atteindre un courant de 2,8 A pour une tension de \pm 10V. Le courant a été maintenu pendant la durée requise pour fournir un total de 3 Faradays). Après concentration à l'évaporateur rotatif (température du bain inférieure à 35°C), le résidu a été dilué dans 100 ml de dichlorométhane, et la solution a été lavée avec 130 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, lavées avec 150 ml de saumure et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées pour donner 24,3 g d'une huile noire. Le résidu a été chromatographié sur colonne de

et le milieu réactionnel a été traité comme indiqué plus haut. Après évaporation des phases organiques, on a isolé 2,5 g du produit attendu (rdt : 99%).

RMN ^{13}C :

5 δ (CDCl_3) Mélange de deux conformères : 4/1 : 169,3 (s, $\text{C}=\text{O}$), 135,2 & 134,9 (2s, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 134,0 (2s, C aromatique), 128,8 (s, CH aromatique), 128,4 (s, CH aromatique), 126,5 (s, C aromatique para), 118,0 & 117,1 (2s, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 57,4 & 56,7 (2s, CHNH), 47,2 & 45,6 (2s, NCOCH_2Ph ou $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ou CH_2N), 42,5 & 41,4 (2s, NCOCH_2Ph ou $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ou CH_2N), 39,2 & 37,1 (2s, NCOCH_2Ph ou $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ou CH_2N), 29,8 & 28,4 (2s, CH_2CH), 23,8 & 21,6 (2s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

10

RMN ^1H :

δ (CDCl_3) Mélange de deux conformères : 4/1 : 7,33-7,23 (m, $5\text{H}_{\text{aromatiques}}$), 5,81-5,69 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,12-4,99 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,21-4,15 & 3,97-3,93 (2m, 1H, CHN), 3,74-3,62 (4d, $^2J_{\text{H-H}}=14,9$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=10,6$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=10,7$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=9,3$ Hz, 2H, NCOCH_2Ph),

15

Spectrométrie de masse :

M/Z : (ICP/NH_3) 230 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 247 ($(\text{M}+\text{NH}_4)^+$).

I.R. : (pur) 1639 (νCO , $\nu\text{C}=\text{C}$).

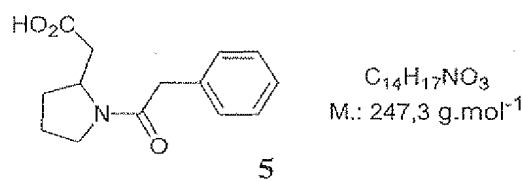
Analyse élémentaire :

Calculé : C 78,56% ; H 8,35% ; N 6,11%

20

Mesuré : C 78,39% ; H 8,54% ; N 6,11%.

2.3. Synthèse de -Carboxyméthyl-1-phénylacétyl-pyrrolidine



25

Le mode opératoire décrit pour la préparation de la β -homovaline *N*-phénylacétylée 3 a été reproduit avec 1,15 g de 2-allylpyrrolidine *N*-phénylacétylée 5 (5 mmol, 1 équiv.). Après passage d'ozone pendant deux heures à -70°C , la réaction a été stoppée et le milieu réactionnel a été traité comme indiqué. Après évaporation, on a obtenu 1,2 g du produit attendu (rdt : 97%).

30

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé pour la fabrication de dérivés d'aminoacides dans lequel
- (a) on soumet une amine organique dont la fonctionnalité amino est protégée ou un α -aminoacide dont la fonctionnalité amino est protégée à une réaction
- 5 électrochimique de manière à former une amine activée en position α ;
- (b) on soumet l'amine activée à une réaction avec un réactif carbanionique comprenant au moins 3 atomes de carbone et comprenant un groupement insaturé de manière à former une amine insaturée comprenant un groupement insaturé, l'atome du groupement insaturé le plus proche de l'azote étant séparé
- 10 de l'azote par au moins 2 atomes de carbone ;
- (c) on soumet l'amine insaturée à une oxydation du groupement insaturé de manière à former un dérivé d'aminoacide.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel la fonctionnalité amino est protégée par un groupement protecteur comprenant un groupement carbonyle.
- 15 3 - Procédé selon la revendication 2, dans lequel le groupement protecteur est un groupement acyle, de préférence un groupement acétyle ou phénylacétyle.
- 4 - Procédé selon la revendication 2, dans lequel le groupement protecteur est un groupement alcoxycarbonyle, un groupement aryloxycarbonyle ou un groupement aralcoxycarbonyle, de préférence un groupement tert-
- 20 butyloxycarbonyle (BOC).
- 5 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lequel l'amine activée est obtenue par réaction électrochimique en présence d'un nucléophile de manière à former une amine substituée en position α par un substituant nucléophile à titre d'amine activée et l'étape (b) est effectuée en
- 25 présence d'un catalyseur de substitution, de préférence un composé de titane.
- 6 - Procédé selon la revendication 5 dans lequel le nucléophile est choisi parmi un alcool et un acide carboxylique, de préférence le méthanol ou l'acide acétique.
- 7 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lequel on
- 30 met en œuvre, à l'étape (b) un réactif carbanionique allylique, de préférence une allyltrialkylsilane.

